

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Erlangen

Direktor: Prof. Dr. Erich Müller

Ein Beitrag zur Theorie der
entzündlichen Genese der sogenann-
ten Epithelknötchen der Tuben und
des Ligamentum latum.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

vorgelegt von
Siegmond Hardörfer aus Fürth/Bayern
1957

Aus dem Pathologischen Institut
der Universität Erlangen

Direktor: Prof. Dr. Erich Müller

Ein Beitrag zur Theorie der entzündlichen Genese der sogenannten Epithelknötchen der Tuben und des Ligamentum latum.

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

vorgelegt von
Siegmond Hardörfer
aus
Fürth / Bayern



Referent: Privatdozent Dr. med.
K. Elster, Erlangen

Korreferent: Professor Dr. med.
Erich Müller
Erlangen

Tag der mündlichen Prüfung: 13. 3. 1957

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen

W i d m u n g

Ich widme diese Arbeit voll Dankbarkeit meinen lieben Eltern.

Inhaltsangabe

I. Einleitung	Seite 5
II. Geschichte	Seite 7
III. Eigener Fall	Seite 10
A. Mikroskopischer Befund	Seite 10
B. Anamnese	Seite 14
C. Befund	Seite 15
IV. Diskussion	Seite 17
A. Entzündung	Seite 18
B. Hormone	Seite 19
C. Lokalisation	Seite 20
D. Histologischer Aufbau	Seite 21
E. Fehlanlagen	Seite 23
F. Störungen in der Entwicklung	Seite 24
G. Wucherungen	Seite 24
V. Zusammenfassung	Seite 26
VI. Literatur	Seite 27

Einleitung

Die in unserer Zeit durch die Medien der Presse, des Rundfunks und des Filmes durchgeführte allgemeine Aufklärung in Bezug auf die Krebsfrüherkennung bzw. Vorbeugung der Krebserkrankung hat mehr als je Frauen dazu gebracht, sich ärztlich wegen der verschiedensten Beschwerden im Bauchraum untersuchen zu lassen. Eine zum größten Teil aus Furcht entstandene Bereitwilligkeit zu diagnostischen Eingriffen hat die Indikationsstellung für Laparoskopien und sogar Laparotomien wesentlich erleichtert und zur Früherkennung bzw. -behandlung der Carcinome beigetragen. Durch diese Maßnahmen werden gelegentlich Befunde erhoben, welche Krankheitsbildern zugerechnet werden müssen, deren Ätiologie und Pathogenese heute noch umstritten ist.

So bieten gerade die weiblichen Geschlechtsorgane durch ihren komplizierten Entwicklungsgang, ihre besonderen anatomischen Verhältnisse und ihre von mehreren Organen beeinflusste Funktion vermehrt Gelegenheit zu Mißbildungen, Störungen und krankhaften Veränderungen.

Neben den malignen Erkrankungen stehen daher die Mißbildungen, Entwicklungsstörungen und die damit verbundenen Abnormitäten des weiblichen Cyclus im Vordergrund der medizinischen Aufmerksamkeit. Wegen der Geringfügigkeit der verursachten Beschwerden sowie des pathologisch-anatomisch zu erhebenden Befundes werden daher häufig Veränderungen übersehen oder wenig beachtet, die zwar seit langem bekannt, jedoch in ihrer Genese und Bedeutung noch nicht völlig geklärt sind.

Wenngleich aus der Erkenntnis über diese Gruppe von Krankheitsbildern keine grundlegenden Einsichten in Krankheitsabläufe zu erwarten sind, die möglicherweise mit anderen in erster Linie interessierenden, gravierenden Erkrankungen zusammenhängen, so erscheint es doch angebracht, eine dieser - verglichen mit einem malignen Tumor - geringfügigen pathologischen Veränderung genauer zu betrachten.

Am geeignetsten für eine Untersuchung dieser Art erscheint in diesem Zusammenhang das Bild der Epithelknötchen, eine Veränderung, die nun schon an die 100 Jahre bekannt ist und nach R. M e y e r das Schicksal hat, häufig entdeckt und sehr verschiedenartig gedeutet zu werden.

Bei diesen handelt es sich um teils knötchenförmige, teils zystische epitheliale Zellgewebsneubildungen auf den Tuben, auf den Fimbrien derselben, auf dem Peritoneum - vor allem tubennah - und am Ligamentum latum. Ihr Äquivalent haben sie beim Mann an der Scrotalwand und unter der Serosa des Hodens und des Nebenhodens.

Die soliden Knötchen imponieren als meist rundlich geformte Nester epithelialer Zellen, die manchmal die Peritonealoberfläche überragen; in der Mehrzahl der Fälle aber liegen sie in den tieferen Schichten des Stromas eingesprengt. Die Zysten sind verschieden groß und zeigen eine meist wechselnd vielreihige Innenauskleidung von vorwiegend kubischem oder zylindrischem Epithel.

Die Form und das Aussehen der einzelnen Epithelzellen sind nach R. M e y e r rein mechanisch entstanden - durch Druck und Zug - zu erklären.

Inwieweit bei den einzelnen Serosaepithelformen echte metaplastische Potenzen eine Rolle spielen, ist noch ein ungeklärtes Problem.

G e s c h i c h t e

Bereits 1854 beschrieb als erster W e d l papilläre Zellgewebsneubildungen und deren zystische Umwandlung auf dem Peritoneum, die er bei seiner Abhandlung der Gruppe der Eierstockszysten zurechnete. 30 Jahre später wurden diese Veränderungen von einer Anzahl von Autoren erneut beschrieben. So hielt W e r t h 1887 bei einem Fall von Tubargravidität aufgetretene, mit der Serosa zusammenhängende Stränge und rundliche Nester epithelialer Zellen für gewuchertes Peritonealepithel. Er deutete sie somit als erster in dem heute allgemein anerkannten Sinn. Unabhängig voneinander kamen W a l k e r (1887) und D o b b e r t (1891) - ebenfalls bei Fällen von Tubargravidität - zu dem Schluß, die in der Serosa beobachteten von zylindrischen oder kubischen Zellen ausgekleideten Hohlräume müßten vom Lymphgefäßsystem abstammen. R i e s dagegen ordnete in einer 1897 veröffentlichten Arbeit seine beobachteten Veränderungen wiederum dem Peritonealepithel zu. Im gleichen Jahr wurden diese beiden Anschauungen um eine neue Theorie bereichert. F i t t i g sah bei Frauen nunmehr auch am Ligamentum latum und an den Tuben gleiche Veränderungen, die er auch bei Männern an den serösen Häuten des Scrotums erkennen konnte. Er bezeichnete sie bei beiden Geschlechtern als Derivate von in der Embryonalzeit abgelagertem Keimepithel. Er hielt auch die Theorie von R o s s a (1898) für stichhaltig, der diese Knötchen für pränatal versprengtes Nebennierengewebe im Zustand regressiver Metamorphose bezeichnete, da er keinen Zusammenhang mit der Oberfläche finden konnte. von F r a n q u é beschrieb in zwei Arbeiten (1898 und 1901) das Auftreten von isolierten Inseln aus Zylinder- und geschichtetem Plattenepithel auf der freien Oberfläche der Mesosalpinx und der Tuben. Von diesen Inseln gingen subseröse Zysten aus, die mit Plattenepithel ausgekleidet waren. Wegen dieses unmittelbaren Zusammenhanges mit dem Peritoneum leitete er die Zysten vor allem von diesem ab. F a b r i c i u s und K l e i n h a n s dagegen kamen 1899 auf Grund ihrer Beobachtungen zu der Ansicht, daß diese Epithelknötchen und Zysten vom Serosaendothel stammen müßten.

S a p p e y hielt die kleinen Zysten in der Tube für transplantierte Ovula, P i l l i e t dagegen faßte sie als Reste des Rosenmüller'schen Organs auf.

Die Befunde von R o s s a wurden 1901 von P i c k bestätigt, der aber die Knötchen auf neu entstandenes jugendliches Nebennierengewebe infolge gestörter Funktion des Hauptorgans zurückführte.

Ein Jahr später erhob S c h i c k e l e die gleichen Befunde, erklärte die Veränderung aber für gewuchertes ovariell-epithel. Endlich beschrieb O p i t z im gleichen Jahr (1902) die Knötchen wiederum bei einem Fall von Tubargravidität. Aus dem folgenden Jahr (1903) stammt eine umfassende Arbeit von Robert M e y e r, der die bisherigen Untersuchungsbefunde mit seinen von 36 Fällen stammenden Ergebnissen verglich. Er gelangte zu der Ansicht, daß die Umwandlung der Epithelien keine regressiv-erscheinung sei, sondern der Ausdruck der jeweiligen Spannungsverhältnisse, wie sie meist nach Entzündungen unter Adhäsionsbildung, die er auch tatsächlich in jedem seiner Fälle nachweisen konnte, und durch Wucherung des peritonealen Endothels entstehen können.

W a l t h a r d erwähnt in einer Veröffentlichung vom Jahre 1903, daß ähnliche solide Epithelansammlungen unter der Tubenserosa zu finden seien, ähnlich denen, wie er sie in zwei Ovarien seiner Fälle gefunden hat. Daher rührt auch die gelegentliche Benennung "Walthard'sche Körper".

S c h i f f m a n n und S t e i n e r hingegen (1926) führten die Bildung von Knötchen und Zysten nicht auf etwaige entzündliche Erkrankungen zurück. Vielmehr sollte es sich ihrer Meinung nach um besondere Potenzen bestimmter Peritonealpartien handeln. Anhand der mikroskopischen Untersuchung einer großen Anzahl von Tuben, die durch Sterilisation gewonnen wurden, propagierte S c h r i d d e (1936) die Umbenennung von Serosazysten in Eileiter- oder Tubenzysten. Er führte die Knötchen und Zysten auf Fehlbildungen der Tubenanlage zurück und verweigerte streng die Anerkennung jeden Zusammenhangs mit der Serosa.

Greene, Peckham und Gardner lehnten 1949 die im anglo-amerikanischen Schrifttum benutzte Bezeichnung "Walthard bodies" oder Walthard cell rests" ab und plädierten für den Ausdruck "epithel knots" oder "peritoneal cysts".

Ihr Landsmann Leach vertrat dagegen 1952 die Meinung von der epithelialen Genese dieser Knötchen, die er bei einem adenomartigen Tubentumor mit gleichzeitiger chronischer Salpingitis beobachtete. Plattenepithelbildungen in der Tube im Zusammenhang mit Myomen oder entzündlichen Prozessen beobachtete Huber 1951. Er betonte den Zusammenhang mit dem Geschwulstproblem, da nach seinen Beobachtungen endogene proliferative wie exogene entzündliche Reize derartige morphologische Veränderungen im weiblichen Genitalsystem hervorrufen können.

Dubrawsky hingegen kam 1951 an Hand umfassender histologischer Untersuchungen von Peritonealpartien und Keimanlagen von erwachsenen Frauen, Kindern sowie Feten und Embryonen zu dem Schluß, es handle sich bei den Epithelknötchen um Wucherungen desjenigen Epithelabschnittes "aus welchem in frühester Embryonalzeit selbst das Müller'sche Rohr entsteht". Diese Bildung findet schon im frühesten Fetalleben statt, etwa ab dem 5. Monat. Er nähert sich somit der von Rob. Meyer in oben zitierter Arbeit von 1903 vertretenen Ansicht, daß auf gewisse Reize hin die peritoneale Serosa in jedem Lebensalter charakteristische Zellformationen und Zellgruppierungen zu liefern vermag. "Diese besondere Fähigkeit setzt eine Besonderheit der Zellen voraus, welche kaum anders als in der Entwicklungsgeschichte ihre Erklärung finden dürfte".

Theo dagegen will in einer 1953 erschienenen Arbeit das Entstehen dieser Knötchen aus hormonalen Beeinflussungen erklärt wissen.

E i g e n e r F a l l

In Anbetracht der mannigfaltigen Faktoren, die bei der Genese der Epithelknötchen eine Rolle spielen können, erschien es angebracht, den von uns beobachteten Fall genau, insbesondere mit allen Einzelheiten der Vorgeschichte und des Verlaufes, vorzulegen.

Zur histologischen Untersuchung wurde an das Pathologische Institut der Universität Erlangen ein operativ entferntes Tubenstück von Kleinfingerendgliedgröße eingesandt.

Es wurde aus verschiedenen Bereichen Material entnommen, in Formalin fixiert, in Serien geschnitten und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

M i k r o s k o p i s c h e r B e f u n d

Auf den angelegten Querschnitten sieht man histologisch plumpe Schleimhautzotten. Diese sind von einem Flimmerepithel überzogen, das sehr dicht stehende Kerne aufweist. Die Tunica propria, bzw. das Stroma der Schleimhautzotten, ist wechselnd dicht von Plasmazellen und Lymphozyten infiltriert. Vielfach weist es aber auch bei spärlicherem Zellgehalt eine Fibrose auf. In den mittleren und äußeren Wandschichten der Tube findet man gleichartige Zellinfiltrate, die hier jedoch perivaskulär angeordnet sind. In einem umschriebenen Bezirk zeigt sich eine zystische Erweiterung, bzw. eine Ektasie eines Tubenabschnittes; hier sind die Schleimhautfalten abgeflacht. Zellinfiltrate werden in diesen Bezirken ebenfalls angetroffen. An einer Stelle erkennt man zusätzlich in der äußeren Wandschicht, d.h. in der Subserosa und Serosa, kleine Granulome, die aus Fremdkörperriesenzellen bestehen. Die Riesenzellen liegen wechselnd dicht, mitunter auch in Reihen angeordnet. Sie umschließen kristallnadelähnliche Gebilde. Unmittelbar angrenzend an diese Fremdkörpergranulome zeigen sich in der äußeren Wandschicht schmale Spaltraumbildungen, die mit soliden Epithelien ausgefüllt sind. Die Epithelstränge entsprechen Plattenepithelien mit ziemlich gleichmäßig strukturierten chro-

matinreichen Kernen. Sie zeigen stets eine scharfe Begrenzung gegen das Bindegewebe. Ein Serosazellenbelag ist hier nicht abzugrenzen; wohl findet man aber einen solchen in Form gleichmäßig strukturierter kubischer Zellelemente in einem anderen Abschnitt.

Der einreihige Zellsaum stülpt sich aber an einer Stelle handschuhfingerartig in die Tiefe, sodaß ein drüsenähnliches Gebilde resultiert. Am Ende der Einstülpung, die hier wieder mehr parallel zur Oberfläche liegt, findet sich eine Riesenzelle mit eingeschlossenem Fremdkörper, von einigen Lymphozyten und Plasmazellen umgeben.

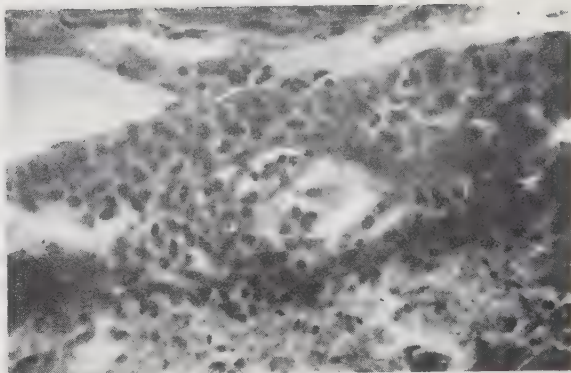
Dieser Befund war Anlaß zur Anfertigung weiterer Stufenschnitte.

In diesen finden sich zunächst die gleichen Strukturen wie beschrieben. Zusätzlich erkennt man aber jetzt in den tiefen Tubenabschnitten weit unter der Serosa solide Epithelhaufen, die scharf begrenzt sind. Die Kerne der Epithelien sind oval, nur selten rund, und zeigen ein dichtes Chromatingerüst, sodaß sie mitunter an Basalzellen erinnern. Eines dieser Epithelknötchen zeigt als äußere Begrenzung eine flach-kubische Zellschicht mit einer sichelförmigen Aussparung, sodaß man den Eindruck gewinnt, als hätte sich in einer vorgelagerten, von dieser kubischen Zellschicht begrenzten Hohlraumabteilung eine Epithelknospe glomerulusartig vorgewölbt. Die Mehrzahl dieser Knötchen sind aber massiv bzw. solid. Das umgebende Bindegewebe ist frei von Zellinfiltraten.

Neben dem Tubenstück wurde ein lapriges Gewebsstück eingesandt, das in seinem Aufbau Anteilen einer Paraovarialzyste entspricht.

D i a g n o s e

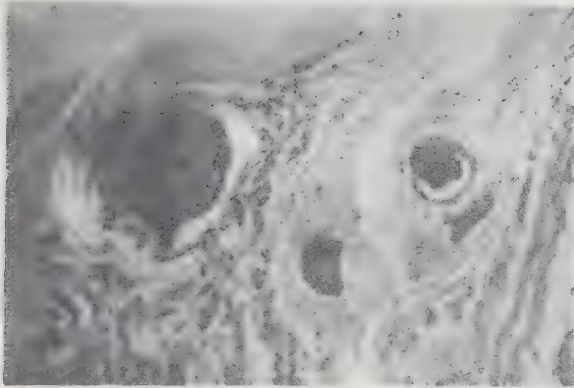
Unspezifische Salpingitis mit Fremdkörpergranulomen und plattenepithelartigen Einstülpungen von Serosaepthelien.



Fremdkörper innerhalb metaplastischer Serosaepithelien



Schlauchförmig eingestülptes Serosaepithel in Nachbarschaft von Fremdkörpergranulomen



Pränatale Epithelknötchen in den tiefen Wandschichten der Tube

Die Rückfrage beim einsendenden Arzt hinsichtlich Anamnese und klinischem Befund erbrachte zunächst kein befriedigendes Resultat, sodaß wir nach mündlicher Unterredung mit dem Operateur, Aufsuchen der Patientin mit persönlicher Untersuchung folgende Krankheitsvorgeschichte und Befunde erheben konnten.

Frau A. B., geb. am 18. 10. 1921, Hausfrau

Anamnese

In der näheren Verwandtschaft und in der Ascendenz sind Erb-, Geistes- und ansteckende Krankheiten nicht bekannt.

Vater und Mutter leben, sind gesund und rüstig.

Die Mutter klagt gelegentlich über Kopfschmerzen; bei ihr wurde im Alter von 24 Jahren eine Totalexstirpation des Uterus wegen starken Ausflusses und ständiger Schmerzen im Unterleib durchgeführt.

Die eine Schwester der Patientin leidet an starken Beschwerden (Schmerzen im Unterbauch, Kopfweh, Brechreiz) während der Menstruation, sodaß sie in dieser Zeit das Bett hüten muß.

Eigene Anamnese

Kinderkrankheiten nicht erinnerlich. Menarche mit 13 1/2 Jahren. Die Periode trat regelmäßig alle 28 Tage ein, war aber von wechselnder Länge (3 - 8 Tage); gelegentlich bestanden dabei starke Beschwerden.

Erste Schwangerschaft und Geburt am 5. 3. 1940 im Alter von 15 1/2 Jahren ohne Besonderheiten. Das Kind starb an allgemeiner Schwäche im Alter von 6 Wochen.

Nach ungestörter Schwangerschaft wurde Patientin zum 2. Mal am 7. 7. 1942 komplikationslos entbunden. Kind lebt und ist gesund.

Keine Fehlgeburten, keine Abgänge.

Venerische Infektion wird verneint.

Jetzige Anamnese

Kurz nach der ersten Geburt (1940) verspürte Patientin brennenden Schmerz im Unterleib und hatte starken weißlichen Fluor. Sie nahm an Gewicht stark ab, die Kohabitation war äußerst schmerzhaft.

Trotz hausärztlicher Behandlung mit Tabletten und Spritzen besserten sich die Schmerzen nicht, blieben aber auf den Unterbauch beschränkt und konzentrierten sich in der Gegend

knapp oberhalb der Symphyse. Die Patientin wurde im Mai 1949 in einer Privatklinik operiert und zwar sollen dabei das linke Ovar (vereitert), der Uterus und ein Teil des rechten Ovars entfernt worden sein.

3 Wochen nach dieser Operation kam es zu einer sehr starken 3 Wochen dauernden eitrigen Absonderung aus der Operationswunde.

Nach einer kurzen Periode (1 Jahr) von Wohlbefinden verspürte die Patientin wieder stechende Schmerzen, die diesmal mehr im rechten Unterbauch lokalisierbar waren. Dazu war die Patientin meist obstipiert, gelegentlich trat Erbrechen auf.

Diese Symptome ließen im September 1955 eine erneute Operation indiziert erscheinen. Es wurden dabei die Reste des rechten Ovars - und diesmal wieder vereitert - in der gleichen Klinik entfernt. Wie bei der Erstoperation trat auch diesmal während des postoperativen Verlaufes eine langanhaltende Eiterung aus der Operationswunde auf. Zusätzlich kam es zu starker eiterähnlicher Sekretion aus der Vagina.

Dieselben Beschwerden (stechende Schmerzen im Unterbauch) führten wieder zur Klinikaufnahme (11.3.1956). Dabei war folgender Befund zu erheben:

B e f u n d

34-jährige Patientin von asthenischem Habitus in ausreichendem AZ und EZ. Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet, kein Ikterus, kein Exanthem.

Die Patientin macht einen leicht erregten psycholabilen Eindruck, feinschlägiger Tremor der Finger, kein Exophthalmus, keine Merseburger Trias.

Kopf: Keine Nackensteife, nicht klopf- und druckempfindlich, NAP frei. Gehör und Visus bei grobklinischer Prüfung intakt. Pupillen rund, mittel- und gleichweit, reagieren prompt und konsensuell auf L und C. Geringer horizontaler Einstellungsnystagmus. Nasenatmung frei. Gebiß saniert, Zunge feucht, im hinteren Drittel belegt, Rachenring reizlos.

Hals: Keine Struma, keine Lymphknotenvergrößerungen tastbar.

Thorax: Symmetrisch, seitengleich beatmet, fettarme, mäßig drüsenreiche Mammæ ohne Knotenbildungen.

Pulmo: Perkutorisch o.B. Auskultatorisch über beiden Unterfeldern einzelne mittelblasige RG's. Grenzen gut verschieblich.

Cor: Grenzen im Bereich der Norm. Aktion regelmäßig, leicht frequent (82/Min.). Tone rein, keine pathologischen Geräusche. RR 120/90.

Abdomen: Mäßig fettreiche Bauchdecke, Leber und Milz nicht palpabel vergrößert. Nierenlager beiderseits frei. Alte Striae gravidarum, gelbbraunlich tingiert. Alte reizlose Querschnittsnarbe nach Operation im Unterbauch. Spontan- und Druckschmerz um und unterhalb der Operationsnarbe im Unterbauch, keine Resistenz tastbar, keine Fluktuation. Auf Druck schmerzhafte bis erbsgroße Drüsen in beiden Leistenbeugen. Weiblicher Behaarungstyp.

Extremitäten: In allen Gelenken aktiv wie passiv frei beweglich, keine Ödeme, keine Varizen.

ZNS: Reflexe seitengleich und ergiebig auslösbar. Verbreiterte reflexogene Zone der PSR beiderseits, Dermographismus +, keine pathologischen Zeichen, insbesondere keine Reflexe der Babinski-Gruppe.

Psychisch: Die Patientin macht einen etwas übererregten, psycholabilen Eindruck.

Die gynäkologische Untersuchung ergibt einen Befund, der mit den Angaben der Patientin und den vorausgegangenen operativen Eingriffen in Einklang steht.

D i s k u s s i o n

Bei der Betrachtung der von den verschiedenen Autoren geäußerten Theorien, Hypothesen und Ansichten über die Entstehung der Epithelknötchen fällt auf, wie bei der Geschichte vieler, seit langem bekannter Krankheitsbilder, daß die Erklärungsversuche offenbar zum großen Teil unter der wissenschaftlichen Forschungsrichtung ihrer Zeit stehen.

Die vor und kurz nach der Jahrhundertwende veröffentlichten Arbeiten (W e d l, W a l t h a r d, D o b b e r t, R i e s, v o n F r a n q u é, F a b r i c i u s, K l e i n h a n s, S a p p e y, P i l l i e t, S c h i c k e l e, C p i t z, S c h i f f m a n n und S t e i n e r, S c h r i d d e, G r e e n e, P e c k h a m, G a r d e n e r) entstammen der vorwiegend morphologischen Betrachtungsweise des von Virchow beeinflussten Zeitabschnittes der Medizin. Später erscheinen sie meist bestimmt durch die bahnbrechenden Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Hormone (T h e o) und durch neue Einsichten in die Abläufe bei der Entzündung (R o b. M e y e r, L e a c h, H u b e r). Eine weitere Gruppe von Autoren hinwieder setzt zu einer Beurteilung und Erklärung auf dem Boden entwicklungsgeschichtlich - mechanischer Vorstellungen (F i t t i g, K o s s a, P i c k, D u b r a u s k y).

Es wäre müßig, die einzelnen Meinungen und Theorien gegeneinander abzuwägen und so zu einer Klärung kommen zu wollen. Die meisten Deutungsversuche kommen über den Rang von Arbeitshypothesen nicht hinaus und müßten erst durch gezielte tierexperimentelle Versuche gefestigt oder widerlegt werden. Immerhin gingen alle theoretischen Erwägungen stets vom gleichen histopathologischen Substrat aus. Auffallend ist, daß bei vielen Erklärungsversuchen die Anamnese nicht genügend berücksichtigt zu sein scheint.

Es wäre daher wünschenswert, über die bekannten Fälle hinaus, von denen der größte Teil leider nicht die Angaben aufweist, die zu einer kritischen Nachprüfung nötig sind, möglichst viele derartige Fälle detailliert zu beschreiben.

Es soll nunmehr an Hand unseres Falles Stellung genommen werden zu den aus der Literaturübersicht sich ergebenden Erörterungen über Ätiologie und Pathogenese der sogenannten Epithelknötchen.

A. E n t z ü n d u n g

Die Schlüsse, die aus dem Verlauf, den klinischen und histologischen Befunden des im vorigen geschilderten Falles zu ziehen sind, entsprechen den Ergebnissen, zu denen auch Rob. M e y e r, L e a c h, und H u b e r an Hand ähnlich gelagerter Krankheitsfälle gelangt sind. Wenn auch andere Autoren nicht immer deutliche Entzündungszeichen beschrieben, so werden doch die Epithelknötchen nach Rob. M e y e r vor allem bei Individuen im geschlechtsreifen Alter gefunden, in welchem eine ascendierende Infektion wahrscheinlich wird. Auf Grund der anatomischen Gegebenheiten des weiblichen Genitale kann zumindest nach der Menarche die Möglichkeit einer blanden ascendierenden Infektion bei keiner Frau geleugnet werden.

Tatsächlich ist bei späteren feingeweblichen Untersuchungen stets die einzig typische Begleiterscheinung der abgelaufenen Entzündung in Form von Adhaesionen und Auflagerungsmembranen in allen Fällen zu finden, wenn man nur bewußt danach fahndet.

Wenn man die makroskopisch geringen morphologischen Veränderungen, die ein Epithelknötchen darstellt, bedenkt, so verwundert eine Symptomenarmut in dieser Beziehung keineswegs. Die auslösenden Momente für eine derartige Infektion sind wohl nur in den seltensten Fällen so exakt wie bei dem von uns mitgeteilten nachzuweisen. Die Tatsache, daß bei jungen Mädchen die Epithelknötchen so wenig beobachtet werden, läßt sich auf die in diesem Alter geringe Anzahl von im Pelveoperitoneum ablaufenden Infektionen und die geringe Häufigkeit operativer Eingriffe im Bauchraum bei diesen jungen Individuen zurückführen. Es kommen hierbei eigentlich nur ascendierend die Pneumokokkenperitonitis in Betracht und per contactum eine Erkrankung des Wurmfortsatzes.

Das gleiche gilt von dem Vorkommen der Oxyuren in der freien Bauchhöhle, das nicht ungewöhnlich ist (H u b e r, 1951) und seit 1902 (M a r r o) öfters beschrieben worden ist. Die jugendliche alimentäre Darmtuberkulose als weiteres entzündungsbildendes Moment kann meist histologisch besser von Epithelknötchen unterschieden werden, als auslösende Ursache aber doch in Frage kommen.

Im Gegensatz dazu bieten sich während der Geschlechtsreife der Frau viele Möglichkeiten der Entzündungsgenese. Schon der monatliche Cyclois als solcher mit seinen Gewebsveränderungen, Blutfülle und Blutdruckstau im kleinen Becken, gibt leicht die Grundlage für krankhafte Veränderungen ab.

Erst recht darf dies von der regelrechten und noch mehr von der gestörten Schwangerschaft und Geburt, von - durch irgend ein Leiden indizierten Eingriffen - und gar von den verschiedenen Selbstbehandlungsmethoden behauptet werden.

Der von uns mitgeteilte Fall zeigt eindeutig, das die subseros liegenden Epithelknötchen durch die im Pelveoperitoneum abgelaufene Entzündung entstanden sind. Als sicherer Beweis dienen uns die Fremdkörpergranulome, die in deren unmittelbaren Nähe zu finden sind. Ob letztere Faserstruktur oder kristallinisierte Substanz beinhalten, hängt von der Herkunft der Fremdkörper ab. In einem Fall kamen Fadenreste von der vorangegangenen Operation in Frage, im anderen Fall könnte es sich um parenteral oder während der Operation intraperitoneal verabreichte Medikamente handeln, die an dieser Stelle kristallin ausgefallen sind und zur Fremdkörperreaktion führten.

B. H o r m o n e

T h e o 's Versuch, die Epithelknötchen hormonal bedingt zu deuten, bzw. auf hormonale Dysfunktion zurückzuführen, muß an der Überlegung scheitern, daß das Pelveoperitoneum weder bei Über- noch bei Unterhormonangebot Erfolgsorgan ist.

Inwiefern weniger ins Auge fallende chronische funktionelle Mangelzustände, etwa ein persistierendes Corpus luteum oder ein lange blutendes Corpus rubrum in der gleichen Weise wirken können, läßt sich nur diskutieren. Hormonmangelzustände können zweifellos durch eine Änderung der Scheidenflora Entzündungen Vorschub leisten; unmittelbar am Ovar und in dessen Umgebung sind aber auch bei schwerstem Hormonmangel keine Veränderungen im Sinne der Epithelknötchenbildung zu erwarten.

In unserem Fall liegt kein Anlaß zur Annahme homonaler Fehlregulation vor.

C. L o k a l i s a t i o n

Wenn die Epithelknötchen mikroskopisch als Tumoranteile imponieren können, so unterscheiden sie sich doch vor allem in ihrem biologischen Verhalten von den echten Geschwülsten. So kann der für die Zuordnung zu Blastomen zu fordernde Nachweis eines autonomen Wachstums und andere Kriterien nicht erbracht werden.

In diesem Zusammenhang lieferten in neuerer Zeit L e a c h und H u b e r einen weiteren Beitrag zur Genese der Epithelknötchen im Zusammenhang mit Geschwülsten.

So fand L e a c h in einem Fall mit multiplen Leiomyomen bei bilateraler Salpingitis, chronischer Endometritis und chronischer Cervicitis Gewebsneubildungen, die einen direkten Übergang vom Tubenepithel zu den Tumorzellen erkennen ließen. Auf Grund dieses Befundes hält er die epitheliale Genese eines solchen "Tumors" für wahrscheinlich und bringt für diesen die Bezeichnung "adenomatoider Tumor" in Vorschlag. H u b e r berichtet gleichermaßen in einer Abhandlung über 6 Fälle von Plattenepithelbildungen in der Tube, von denen er 3 im interstitiellen und der Rest im freien Teil der Tube gefunden wurde. Die Gewebsneubildungen kommen teils im Zusammenhang mit Myomen, also mit echten Geschwülsten, teils mit entzündlichen Prozessen in der Tube vor. Daraus zieht er den Schluß, daß sowohl endogene proliferative als auch exogen

entzündliche Reize morphologische Veränderungen in der Struktur der Müller'schen Gänge hervorrufen können, was für das Geschwulstproblem am weiblichen Genitale von nicht geringer Bedeutung sein dürfte.

Bei keinem aller aufgeführten Autoren kann ein Hinweis auf einen Übergang der Epithelknötchen zu Malignität gefunden werden.

Wenn die malignen Tumoren in diesem Bereich hauptsächlich von Organen mit hoher Generationsfähigkeit ihren Ausgang nehmen, so finden sich die Epithelknötchen, wie eingangs erwähnt, unregelmäßig verstreut an den Tuben und vor allem an den verschiedensten Teilen des Pelveoperitoneums. Da sie gehäuft an den Tuben - und da wiederum besonders an der Vorderfläche derselben - beobachtet werden, und nicht in weiter entfernt gelegenen Abschnitten, die an sich die gleiche gewebliche Struktur aufweisen und auch funktionell gleichwertig sind, drängt sich wieder der Gedanke an entzündungsfördernde Noxen auf, die eben durch die Tuben eintreten und diese selbst mit ihrer näheren Umgebung befallen.

Jedoch mit dem Grad der Entzündung innerhalb der Tube geht (nach Rob. Meyer) das Vorkommen der sogenannten Epithelknötchen nicht parallel.

D. Histologischer Aufbau

Da bisher nahezu von allen Untersuchern der Aufbau der Knötchen relativ gleich beschrieben wurde, erscheint es abwegig, je nach der Lokalisation - tubennah oder tubenfern - nach verschiedenen Noxen zu suchen. Gewiß bieten die Epithelknötchen unterschiedliche Erscheinungsbilder, wobei die soliden Knötchen im Gegensatz zu den dünnwandigen Zysten stehen. Trotz dieses Unterschiedes und der Vielfalt der Zwischenformen wurden sie schon von den frühesten Untersuchern als gleiches Substrat bezeichnet. Wenn sich auch in gleichen Schnitten solide Knötchen neben ausgesprochen zystischen Veränderungen finden, so geht doch die Meinung der meisten Autoren dahin, daß aus dem soliden Knötchen nicht unbedingt eine Zyste entstehen muß, wie auch umgekehrt nicht alle Knötchen von Zysten abstammen müssen.

Es finden sich also verschiedene Zellformationen, die der Einfachheit halber in folgende drei Gruppen einzuteilen sind:

- 1.) Primäre Knötchen und Zysten
- 2.) Secundäre solide Knötchen, die durch Umwandlung aus Zysten hervorgegangen sind.
- 3.) Solide Epithelknötchen und Zysten (diese mit Zelldetritus), die durch zentrale Einschmelzung aus Knötchen hervorgegangen sind.

Es können demnach sowohl die Knötchen als auch die Zysten als solche primär entstehen und fort dauern, wie auch die eine Zellformation aus der anderen entstehen.

Die in den meisten Fällen beschriebene Vielfalt von Zwischenformen wurde bisher vorwiegend im Sinne der Umwandlung vom Knötchen zur Zyste (durch fettige oder hydropische Umwandlung) gedeutet (Rob. Meyer). Jedoch ist der umgekehrte Weg - die Verdichtung einer Zyste zum Knötchen - ebenso gut möglich und histologisch vertretbar. Die in unserem Fall vorhandenen Zysten wurden alle ohne Zelldetritus gefunden. Aus primären Zysten ohne Einlagerung von Zelldetritus ist demnach die Bildung eines soliden Knötchens etwa durch Metaplasie zwanglos zu erklären.

Als Faktoren, die bei diesen Umformungsprozessen das Ausmaß und die Schnelligkeit der Umwandlung bestimmen, können gelten:

- 1.) Die Qualität der entzündlichen Noxe
 - a) Virulenz und Anzahl von Bakterien oder Viren
 - b) Gewebsverträglichkeit bzw. -unverträglichkeit von Fremdkörpern.
- 2.) Die Latenzzeit (Zeitraum von der Infektion bis zum Nachweis der Veränderungen)
- 3.) Lokaler Faktor
 - a) Intaktheit resp. Vorschädigung des befallenen Gewebsabschnittes
 - b) Proliferationsfähigkeit oder metaplastische Tendenz des befallenen Gewebsabschnittes

- c) Mechanische Beanspruchung des entsprechenden Gewebsabschnittes (zum Beispiel durch Fremdkörper)

Gesetzmäßige Beziehungen dieser Faktoren untereinander lassen sich aus den bisher vorliegenden rein descriptiven Arbeiten nicht ableiten; es wäre Aufgabe einer tierexperimentellen Untersuchung, diese sehr wahrscheinlichen Beziehungen zu verifizieren bzw. zu widerlegen.

E. F e h l a n l a g e n

Wie bereits erwähnt, führten mehrere Autoren (F i t t i g, S a p p e y, R o s s a, P i c k) die Epithelknötchen auf Keimversprengungen zurück. So sollte nach F i t t i g in der Embryonalzeit abgelagertes Keimepithel bei beiden Geschlechtern die Epithelknötchen verursachen. S a p p e y sprach einer Transplantation von Ovula, P i c k einer Versprengung von Nebennierengewebe die ursächliche Rolle zu.

Es ist jedoch schwierig einzusehen, weswegen derartige Transplantate oder Keimversprengungen histologisch keinerlei Verwandtschaft mit dem Mutterboden mehr zeigen. Bei der großen Anzahl der untersuchten Fälle müßte man mitunter auch ein größeres Transplantat mit dem typischen Aufbau des Muttergewebes erwarten können. Weiter dürfte man Keimversprengungen - auch wenn sie regressiv verändert sind und ihr Muttergewebe nicht mehr zu identifizieren ist - nicht allein gerade in dieser unschriebenen Peritonealpartie antreffen.

Weiter erhebt sich bei den Erklärungsversuchen auf dem Boden von Keimversprengungen die Frage, warum die Knötchen nicht auch beim Mann im Pelveoperitoneum zu finden sind? Beim Mann sind zwar an den Hoden, Nebenhoden und Samenstrang, wie bei der Frau am Ligamentum latum, Inseln von Nebennierengewebe (die sogenannten M a r c h a n d'schen Nebennieren) bekannt; diese unterscheiden sich aber in ihrem histologischen Aufbau und Aussehen deutlich von den Epithelknötchen.

F. Störungen in der Entwicklung

Eine andere Gruppe von Autoren will das Entstehen der Epithelknötchen zum Teil als Fehlentwicklung während der Embryonalzeit, zum Teil als rudimentäre Anlage erklärt wissen. **Reis** z.B. fand in der Tube an **Limbeck-Brunn**'-sche Zellnester erinnernde Epithelkörperchen und folgert, sie müßten demnach von fehlplaciertem Epithel des unteren Harntraktes herkommen.

Pilliet faßt sie als Reste des Rosenmüller'schen Organs auf, während **Dubrazky** es für wahrscheinlich hält, daß sie von dem selben Epithel abstammen wie die Müller'sche Anlage. **Schridde** dagegen führt sie auf Fehlbildungen in der Tubenanlage zurück.

Vor allem die exakten Untersuchungen von **Dubrazky** zeigen die Schwierigkeiten und damit die Problematik einer rein morphologischen Interpretation auf.

Wenn **Dubrazky** bei Kindern, besonders aber bei Feten und Embryonen - im Gegensatz zu Erwachsenen - nur gelegentlich Knötchen mit zentraler Aushöhlung, nie aber eigentliche Zysten findet, so sehen wir darin einen Hinweis, daß es sich hierbei um zweierlei morphologische Gebilde handelt. Hier liegen Elemente vor, die schon im frühen Fetalleben angelegt wurden und dasselbe Epithel als Mutterboden haben, aus dem auch das Müller'sche Rohr gebildet wird. Dort sind es Zellgebilde, die vom Serosaüberzug abzuleiten sind. Teilweise ist der direkte Zusammenhang mit der Serosa, wie in unserem Fall, gegeben und als kausalgenetischer Faktor die Entzündung erwiesen (siehe Abbildung).

G. Wucherungen

Vielfach wurden die Epithelknötchen auch als Wucherungen verschiedener morphologischer Elemente gedeutet. **Walker** und **Dobbert** hielten die beobachteten Zysten für Auswüchse des Lymph- oder Blutgefäßsystems. Es waren deciduaähnliche Herde, die einen direkten Übergang von Lymph- oder Blutgefäßspalten zu den gefundenen mit Zellen angefüllten Hohlräumen und soliden Zellgruppen vortäuschten.

Zweifellos finden sich aber bei der histologischen Untersuchung von Epithelknötchen Bilder, die im Sinne D u b - r a u s z k ys für das Vorliegen von Anteilen des Müller'-schen Epithels sprechen. Auch wir halten dafür, daß diese soliden Epithelnester, die manchmal in beträchtlicher Gewebstiefe angetroffen werden, im frühen Fetalleben entstanden sind, möchten allerdings diese tiefliegenden Elemente sicher von den subserös anzutreffenden unterschieden wissen. (Siehe Abbildung).

Schon die bereits erwähnte Vielfalt der Formen und noch mehr der durch das kubische Epithel erwiesene Zusammenhang mit der Serosa berechtigen zu der Annahme, daß die subserös liegenden Epithelknötchen durch exogene (vorwiegend entzündliche) Noxen oder Fremdkörperreaktion bedingt sind. Wir sehen das in unserem Präparat erwiesen durch die enge örtliche Beziehung der subserös liegenden Epithelknötchen mit den Fremdkörpergranulomen. Es scheint naheliegend, daß die Reaktionsfähigkeit des betroffenen Gewebsabschnittes, sei es in der Form von Proliferation oder Metaplasie weitgehend von den pränatalen Veränderungen an den Tuben (im Sinne D u b r a u s z k ys) begünstigt wird.

Abschließend soll noch einmal festgestellt werden, daß an Hand der in der Literatur beschriebenen Fälle und nicht zuletzt auf Grund des von uns mitgeteilten Befundes die Genese der Epithelknötchen als entzündungsbedingt zu bezeichnen ist. Hervorgehoben muß dabei werden, daß zwischen diesen durch entzündliche Veränderungen und den pränatal zustande gekommenen Einlagerungen streng zu unterscheiden ist. Die Abgrenzung ist jedoch durch die Vielfalt des histologischen Bildes und der zumeist engen lokalen Beziehung erschwert. Sie kann nur durch systematische Untersuchung verschiedener Gewebsabschnitte in Stufenschnitten ermöglicht werden.

Zusammenfassung

Nach einer kurzen Einführung werden der Begriff, der Aufbau und die Lokalisation der Epithelknötchen der Tuben und des Ligamentum latum dargelegt. Die bisherigen Beobachtungen der Epithelknötchen werden in chronologischer Reihenfolge mit kurzen Befund- und Erklärungsangaben aufgeführt. Es wird ein selbst beobachteter Fall mit ausführlicher Anamnese, klinischem und pathologisch- anatomischem Befund gebracht; hierbei können die Epithelknötchen eindeutig als entzündungsbedingt bezeichnet werden.

Die Versuche, die Genese der Epithelknötchen auf dem Boden von hormonaler Dysfunktion, Fehlanlagen und Entwicklungsstörungen zu deuten, werden besprochen. Ein Zusammenhang der Genese der Epithelknötchen mit der von echten Geschwülsten wird verneint. Abschließend wird das Zustandekommen der subserös liegenden Epithelknötchen auf entzündliche Reize zurückgeführt, wobei die Notwendigkeit der Abgrenzung der prä-natal eingelagerten Epithelknötchen betont wird.

L i t e r a t u r

- Danforth, D. N. Amer. J. Obstetr. 43, 984 (1942)
Dobbert, Th. Virchows Arch. 123, 103 (1891)
Dubrausky, V. Arch. Gynäk. 50, 385 (1951)
Fabricius, J. Arch. Gynäk. 179, 594 (1896)
Fischer-Wasels, B. Handb. d. Norm. u. Path. Physiol. Berlin,
Jul. Springer Verl. (1927) XIV / 2, 1323:
Metaplasie und Geschwulstbildung
Fittig, zit. n. R. Meyer
v. Franque, O. Z. Geburtsh. 39, 326 (1898)
Geipel, P. Zbl. Path. 24, 10 (1913)
Greene, R. R., Peckham,
B.M. u. Gardener, G. H. Amer. J. Obstetr. 55, 917 (1948)
Amer. J. Obstetr. 57, 890 (1949)
Handley, S. ref. Zbl. ges. Gyn. 28, 888 (1904)
Himmelheber, K. Arch. Gynäk. 87, 67 (1909)
Holzbach, E. Beitr. Geburtsh. 14, 167 (1909)
Huber, H. Ber. Path. 11, 338 (1952)
Kleinhans, F. Z. Geburtsh. 52, 266 (1904)
Leach, W. Ber. Path. 10, 264 (1952)
Leusden, P. Virchows Arch. 142, 1 (1895)
Meyer, R. Z. Geburtsh. 43, 130 (1900)
Z. Geburtsh. 46, 17 (1901)
Virchows. Arch. 168, 250 (1902)
Virchows. Arch. 171, 443 (1903)
Erg. Path. 9, 518 (1903)
Zbl. ges. Gyn. 528, (1906)
Zbl. ges. Gyn. 203, (1907)
Arch. Gynäk. 148, 590 (1932)
Moore, M. R. Connect. State Med. J. 11, 619 (1947)
Opitz, E. Z. Geburtsh. 48, 1 (1903)
Peters, Z. Anat. u. Entw.gesch. 6, 348 (1928)
Pick, L. Arch. Gynäk. 64, 670 (1901)
Pilliet, zit. n. R. Meyer
Plaut, A. Arch. Gynäk. 153, 97 (1933)
Reis, R. A. Amer. J. Obstetr. 52, 964 (1946)

Ribbert, H.	Virchows Arch. <u>157</u> , 106 (1899)
Rossa, E.	Arch. Gynäk. <u>56</u> , 296 (1898)
Sappey,	zit. n. R. Meyer
Schickele, G.	Virchows Arch. <u>169</u> , 44 (1902)
Schridde, E.	Zbl. Path. <u>65</u> , 3 (1936)
Schiffmann, J.	Arch. Gynäk. <u>150</u> , 159 (1932)
Schiffmann, J. u.	
Steiner, H.	Zbl. ges. Gyn. <u>50</u> , 258 (1926)
Schiller, W.	Arch. Gynäk. <u>123</u> , 219 (1925)
Steiner, H.	Arch. Gynäk. <u>127</u> , 226 (1925)
Stübler, E. u.	
Haeubner, A.	Arch. Gynäk. <u>124</u> , 305 (1925)
Theo, T. B.	ref. Ber. Path. <u>22</u> , 332 (1954) (J. Path. a. Bacter. <u>66</u> , 433 (1953)
Walker, A.	Virchows Arch. <u>107</u> , 72 (1887)
Walthard, M.	Z. Geburtsh. <u>49</u> , 233 (1903)
Wedl,	zit. n. R. Meyer
Werth,	zit. n. R. Meyer
Wichmann, S. F.	Arch. Gynäk. <u>102</u> , 70 (1914)

Abschließend erlaube ich mir, Herrn Dozent Dr. med. K. Elster für die Übernahme, sowie für die Anleitung und Förderung dieser Arbeit aufrichtig Dank zu sagen.

